



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06190267 A**(43) Date of publication of application: **12.07.94**

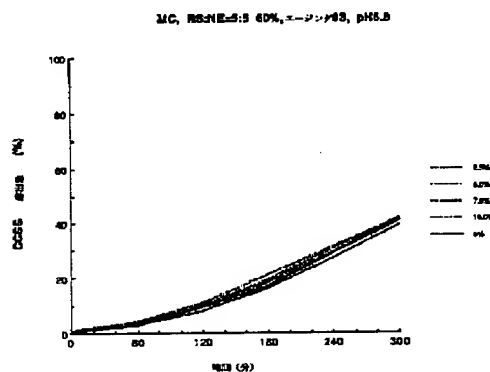
(51) Int. Cl. **B01J 13/02**
A61K 9/50
B01J 13/04

(21) Application number: **04348561**(22) Date of filing: **28.12.92**(71) Applicant: **FUSO YAKUHI KOGYO KK**(72) Inventor: **FUKUMORI YOSHINOBU**
SHIMIZU TOSHIFUMI**(54) MICROCAPSULE****(57) Abstract:**

PURPOSE: To provide a microcapsule enabling to prevent aggregation at the production time and enabling to make a tablet by direct tableting and the production method and to provide the tablet incorporating the microcapsule.

CONSTITUTION: The microcapsule contains a microcapsule film and a covering layer which is present on at the outside, and the covering layer is a substance different from a film making substance of the microcapsule and contains a hydrophilic low M.P. substance and is capable of releasing the hydrophilic low M.P. substance and when the microcapsule film was heated, entering of the hydrophilic low M.P. substance in the covering layer is allowed.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-190267

(43)公開日 平成6年(1994)7月12日

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

B 0 1 J 13/02

A 6 1 K 9/50

B 0 1 J 13/04

A 7329-4C

6345-4G

6345-4G

B 0 1 J 13/ 02

L

A

審査請求 未請求 請求項の数11(全 13 頁)

(21)出願番号

特願平4-348561

(22)出願日

平成4年(1992)12月28日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年6月29日～
6月30日 粉体工学会・社団法人日本粉体工業技術協会
主催の「第27回技術討論会・テキスト 造粒とその応用
技術」において文書をもって発表

(71)出願人 000238201

扶桑薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町1丁目7番10号

(72)発明者 福森 義信

兵庫県加古郡播磨町宮西1丁目6番4号

(72)発明者 清水 敏文

兵庫県明石市西明石南町2丁目20番19号

駅前マンション203号

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

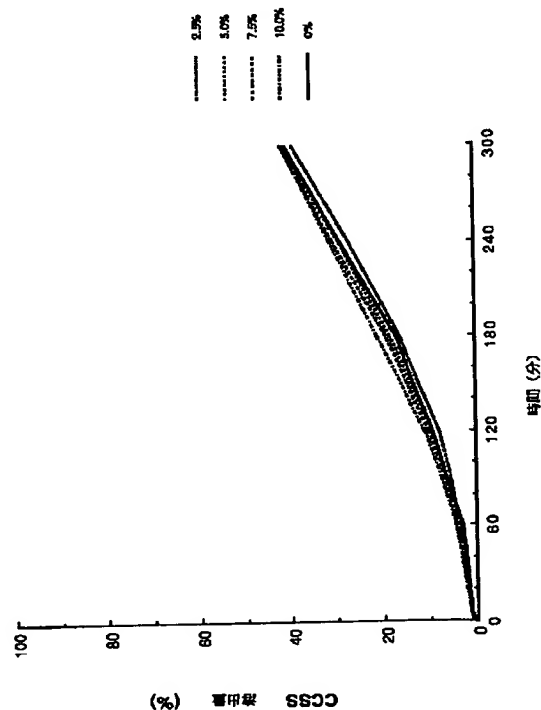
(54)【発明の名称】 マイクロカプセル

(57)【要約】

【目的】 本発明は、マイクロカプセルおよびその製造方法に関する。さらに具体的には、製造時における凝集が防止でき、かつ、直接打錠による錠剤化が可能なマイクロカプセルおよびその製造方法ならびに該マイクロカプセルを含有する錠剤を提供するものである。

【構成】 マイクロカプセル膜とその外側に存在する被覆層を含み、被覆層はマイクロカプセルの製膜物質とは異なる物質であり、親水性低融点物質を含み、親水性低融点物質の放出が可能であり、マイクロカプセル膜は加熱したとき、上記被覆層中の親水性低融点物質の侵入を許容し得るものであるマイクロカプセル。

M/C, RS:NE=5:5 60%, エージング83, pH6.8



【特許請求の範囲】

【請求項1】 マイクロカプセル膜とその外側に存在する被覆層を含み、被覆層はマイクロカプセルの製膜物質とは異なる物質であり、親水性低融点物質を含み、親水性低融点物質の放出が可能であり、マイクロカプセル膜は加熱したとき、上記被覆層中の親水性低融点物質の侵入を許容し得るものであるマイクロカプセル。

【請求項2】 マイクロカプセルの膜の外側の被覆層は親水性低融点物質の放出が可能であり、上記親水性低融点物質をマイクロカプセル膜の外側から内側に向かって濃度勾配をもって膜中に含むマイクロカプセル。

【請求項3】 加熱したとき、被覆層中の親水性低融点物質の侵入を許容し得る膜を有するマイクロカプセルの外側を、上記親水性低融点物質を含む上記被覆層で被覆し、マイクロカプセルの膜の軟化温度以上に加熱して得られるマイクロカプセル。

【請求項4】 被覆をワースター法により行うものである、請求項3記載のマイクロカプセル。

【請求項5】 上記被覆層が水溶性高分子である、請求項1～4のいずれか1項記載のマイクロカプセル。

【請求項6】 被覆層の表面上に軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムの少なくとも1種を配置してなる請求項1～5のいずれか1項記載のマイクロカプセル。

【請求項7】 親水性低融点物質がポリエチレングリコールである、請求項1～6のいずれか1項記載のマイクロカプセル。

【請求項8】 水溶性高分子がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項5～7記載のマイクロカプセル。

【請求項9】 請求項1～8のいずれか1項に記載のマイクロカプセルを圧縮成形して得られる錠剤。

【請求項10】 ワースター法によるマイクロカプセルの製造方法において、薬物または薬物を含む芯物質を一旦マイクロカプセル化し、続いて当該マイクロカプセルの外側を親水性低融点物質を含有する水溶性高分子で被覆した後、加熱エージングして親水性低融点物質をマイクロカプセル膜に移動させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法。

【請求項11】 加熱エージングの直前に少量の軽質無水ケイ酸を付着させるものである、請求項10記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、マイクロカプセルおよびその製造方法に関する。さらに具体的には、製造時における凝集が防止でき、かつ、直接打錠による錠剤化が可能なマイクロカプセルおよびその製造方法ならびに該マイクロカプセルを含有する錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 生理活性成分の溶出および吸収を制御す

る徐放化技術は今までに数多く開示されており、その剤型としては顆粒剤や錠剤、またはマイクロカプセル化した薬物や顆粒剤を充填したゼラチン硬カプセル剤などが知られている。このような製剤のうち、マルチユニット製剤であるマイクロカプセル化製剤や顆粒剤はシングルユニット製剤である錠剤に比べて、一般的に消化管内における製剤の移動が平均化されることから、生体内での薬物吸収動態の再現性に優れている。しかしながら、マルチユニット製剤は取扱いが不便であったり、生産性および生産コストが錠剤に劣るという欠点を有している。

【0003】そこで、取扱いが簡便で生産性が高く、かつ、薬物吸収動態の再現性にも優れているという、マルチユニット製剤とシングルユニット製剤の両者の利点を取り入れた徐放化製剤として、マイクロカプセル化した薬物の錠剤化が試みられている。これは、薬物を所望の薬物放出特性を有するマイクロカプセル内に封入した後、増量剤、賦形剤その他の添加剤と混合して打錠し、錠剤としたものであり、消化管内で錠剤が崩壊して、マイクロカプセルが再分散し、かかる後にマイクロカプセル膜が有する放出特性に従って薬物を放出するものである。

【0004】ところで、通常、錠剤成形には1000 kg/cm²程度の打錠圧が必要であるために、マイクロカプセルの錠剤化ではこの打錠圧に由来するマイクロカプセル膜（放出制御膜）の破壊や内包薬物の変質などが常に問題となる。マイクロカプセル化が可能な膜成分には従来より種々のものが知られているが、いずれの製膜物質を用いてもかかる障害を防ぐことは困難であった。また、打錠圧を低くすると比較的膜破壊や薬物の変質が防止された錠剤を成形し得るものの、完成した錠剤の強度が不十分なために、商品としての包装や流通の過程で、錠剤の崩壊が生じるおそれがあった。マイクロカプセルの膜厚を大にすると耐圧性は向上するものの、錠剤が嵩高になるという欠点があった。

【0005】そこで通常は、マイクロカプセルをあらかじめ必要に応じて結合剤を含む賦形剤、例えば、ラクトース、微細結晶セルロースあるいはデンプンなどに分散させた後、打錠することにより十分な強度を有する錠剤を得ている。しかしながら、かかる製造方法では賦形剤を打錠圧吸収剤として用いていることから、商品として十分な強度を有する錠剤を得るのに必要な打錠圧に耐えるためには多量の賦形剤を添加する必要がある。従って、錠剤中に占めるマイクロカプセル量は少ないものとなり、一般に一錠あたりのマイクロカプセル含有率は30%程度、また、薬物含有率としては30%以下に制限されていた。さらに投与量の多い薬物においては錠剤は許容できない程大きなものとなっていた。

【0006】錠剤を実用的な大きさに保ちつつ、膜破壊や薬物の変質を抑制する手段としてマイクロカプセルの小型化が考察されている。マイクロカプセルを微小化し

て表面積を小さくすれば、膜破壊を予防することができる。しかしながら、このような微小化されたマイクロカプセルはその調製が困難であるばかりでなく、製造時に静電気あるいは湿潤により滞留や凝集が生じやすくなり、製品が不均一なものとなるという問題点がある。また、比表面積はかえって増大することから、放出制御膜形成のための膜成分が多量に必要となる。

【0007】さらに、一般にマイクロカプセルの製造において噴流層（ワースター法）を用いた場合は、成膜を完了させるためにエージング（シンタリング）という加熱工程が必須とされる。このエージングはマイクロカプセルを通常製膜物質の軟化温度以上に加熱することにより、製膜物質を流動変形させ、膜中の細孔や亀裂部分を閉塞、修復するものであることから、膜の軟化によるマイクロカプセル同士の凝集が起こりやすい。特にマイクロカプセルの粒子径が小さい場合は流動による運動エネルギーも低下するため、凝集を生じやすくなる。

【0008】また、打錠時におけるマイクロカプセルの破壊を低減するための技術として、特開昭53-142520号公報に蠟様物質を配合した技術が、特公昭57-36893号公報には打錠圧を調整し成形した多層錠剤の技術が、WO90/07327号公報にはゼラチン微小球および／または発泡体を応力分散剤として配合する技術がそれぞれ開示されている。しかしながら、特開昭53-142520号公報の錠剤は崩壊性、薬物の放出性および錠剤の硬度における問題があり、特公昭57-36893号公報記載の錠剤は成形が複雑であり、WO90/07327号公報の技術では、錠剤は依然大きく、加えてコスト高になるという欠点を有している。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】先に本発明者らは、マイクロカプセルを水溶性高分子で被覆することにより、低压で打錠可能なマイクロカプセルが得られることを見出し報告した（日本薬学会第112年会講演）。かかるマイクロカプセルでは融点の高い水溶性高分子物質、例えばヒドロキシプロピルセルロースなどを被覆成分として用いると、製造時（加熱エージング時）の凝集が予防できるとともに、膜厚が大きくなり強度が増すことから、打錠圧による膜破壊が軽減される。さらに水溶性高分子間の結合力を利用して、賦形剤などを添加することなく、低い打錠圧で実用に供することのできる強度を有する錠剤が得られる。また、最外層の被覆層が水溶性であるために消化管内での再分散が容易であるなどの利点を有している。しかしながら、水溶性高分子で被覆されたマイクロカプセルはエージング時には凝集を起こさないが、加湿状態となる水溶性高分子の被覆時に凝集を生じやすいという問題点があった。

【0010】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、製造時に凝集が起こらず、さらに、賦形剤等を加えること

なく、十分な強度を有する錠剤が調製できる打錠可能なマイクロカプセルを得る目的でさらに鋭意検討した結果、被覆物質中に親水性低融点物質を添加することにより、これらの問題が解決できることを見出した。

【0011】本発明は、薬物を内包したマイクロカプセルであって、マイクロカプセル膜とその外側に存在する被覆層を含み、被覆層はマイクロカプセルの製膜物質とは異なる物質であり、親水性低融点物質を含み、親水性低融点物質の放出が可能であり、マイクロカプセル膜は加熱したとき、上記被覆層中の親水性低融点物質の侵入を許容し得るものであるマイクロカプセル、および薬物を内包したマイクロカプセルを親水性低融点物質を添加した水溶性高分子で被覆した後、加熱エージングして親水性低融点物質をマイクロカプセル膜に移動させることを特徴とするマイクロカプセルの製造方法、ならびに当該マイクロカプセルを打錠圧縮成形してなる錠剤を提供するものである。

【0012】本発明の被覆層はマイクロカプセルを被覆しうるものであれば特に制限なく用いることができる。例えば、白糖またはセラックなどの糖衣剤、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースアセテートフタレートなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。しかし、加熱エージング時における被覆層の融解を防止するために、高融点性物質であることが望ましく、特にマイクロカプセル膜の軟化点より高い融点を有する物質であることが望ましい。被覆層を構成する物質は脂溶性または水溶性を問わないが、経口投与後消化管での分散、溶解などを考慮するとき水溶性高分子が望ましい。ここにおいて水溶性とは、水に溶けるかまたは溶けやすい、あるいは当該物質に水を加えるとき膨潤して粘稠性のある液となる性質のことをいう。また、水に溶けるとは当該物質が水に澄明に溶けることを示す。さらに、水に溶けやすいとは、当該物質を粉末（例えば150μm以下）とした後、20±5℃で5分ごとに強く30秒間振り混ぜるとき、30分以内に溶ける度合で示され、当該物質1gまたは1mlを溶かすに要する水の量が10ml以上30ml未満、好ましくは1ml以上10ml未満、より好ましくは1ml未満であることをいう。具体的には、水溶性高分子としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを用いるのが好ましい。

【0013】被覆層に含まれる親水性低融点物質は、コーティング中は被覆層中に固体あるいは液体状態で存在してマイクロカプセル間の結合力を低下させて凝集を抑制する作用を示すが、加熱エージング時にはマイクロカプセル膜へ移行し、それに伴って被覆層の結合力が回復するため、低压での打錠が可能となるものである。かかる本発明の特徴から、エージング工程の際は親水性低融

点物質の融点およびマイクロカプセル膜の軟化点以上の温度に加熱しなければならない。何故なら、親水性低融点物質がマイクロカプセル膜に移行するためには、たがいに流動状態である必要があるためである。マイクロカプセル膜に移動した親水性低融点物質の濃度勾配は外側は内側の約1.1～約2倍である。本発明で被覆層中に添加される親水性低融点物質は室温で液体状態であるか、あるいは室温で固体状態であって、約40℃以上、好ましくは約50～100℃の温度で容易に溶解し、マイクロカプセル膜中へ移行しうる親水性の物質であればいかなるものでもよい。また、マイクロカプセル膜への移動は親水性低融点物質の一部であってもよい。

【0014】ここで、親水性とは水との親和性があり、水に溶けるかまたは混和する、あるいは溶けやすいという物理的性質を有していることを意味する。水に溶けるおよび水に溶けやすいとは前述と同一の意味を表わし、また、混和するとは、当該物質が水と任意の割合で澄明に混和することを示す。室温で液体状態の物質の例としてはクエン酸トリエチル、アセチル化モノグリセリド類またはトリアセチンなどのアセチン類、平均分子量が約400のポリエチレングリコールなどが挙げられ、室温で固体状態のものとしては、フタル酸エステル類、平均分子量が約1000以上、好ましくは約2000以上約20000以下のポリエチレングリコール類などが例示されるが、とりわけポリエチレングリコール類が好ましい。これらの親水性低融点物質は単独で、または2種以上の混合物として用いられる。ここで、親水性低融点物質の添加量はポリエチレングリコール類を用いた場合、被覆層10重量部に対し、0.5～1.5重量部、好ましくは0.8～1.2重量部である。かかる親水性低融点物質、特にポリエチレングリコール類は、これまでは結合剤や賦形剤または可塑剤として配合されていたのであって、本発明のように水溶性高分子中に添加して結合力を調整するために用いられることは知られていなかった。

【0015】本発明に用いられるマイクロカプセル膜を形成する物質は、マイクロカプセル化が可能であり、かつ、親水性低融点物質が移行しうるものであれば特に制限なく用いることができ、例としてはオイドラギット

(商標)などのアクリル系高分子ラテックス、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどが示される。また、マイクロカプセルの製造に際しては有機溶媒系、水溶媒系のいずれも使用可能であるが、残留有機溶媒の影響を考慮すると水溶媒系が好ましい。さらに放出特性の異なる複数成分の混合物を用いて、多段階の放出制御作用を有する膜を得ることも可能である。

【0016】本発明のマイクロカプセルとは5～300μmの粒子を芯物質としてこれを製膜性高分子物質でコーティングしたものをいう。芯物質の粒子径が小さすぎる場合はあらかじめ造粒した後コーティングする。本発

明において、用いられるマイクロカプセルの製造にはコアセルベーション法、液中乾燥法、気中懸濁化法など種々の方法を使用し得るが、本発明においては、比較的緻密な粒子設計が可能であり、マイクロカプセル粒子径の制御も容易であるという点、ならびに水溶性高分子による被膜を形成させるという観点から、気中懸濁化法の一つであるワースター法により製するのがよい。ワースター法は、コーティングされる粒子を内筒を有する中空の円筒状物の中に入れ、下方から強風を送って1種の流動状態にしておき、同時にコーティング液を噴霧して粒子に付着させ、乾燥により被膜を形成し、マイクロカプセルとするものである。ワースター法を用いる場合は被覆工程を同じくワースター法で行う場合は同じ装置内で被覆工程も行い得る。

【0017】従って、本発明でいう「加熱」とは、親水性低融点物質が固体である場合はその融点およびマイクロカプセル製膜物質の軟化点以上の温度に加熱することをいう。「侵入を許容し得る」および「放出が可能」とは、溶解した親水性低融点物質が被覆層から出てマイクロカプセル膜中に移動できることをいう。従って、親水性低融点物質は移動前は被覆層中にあり、移動後はマイクロカプセル膜中に存在することになる。

【0018】マイクロカプセルに内包される物質(以下、芯物質という)は薬物自体、あるいは薬物粉末に必要に応じて結合剤を含む賦形剤を配合したものが使用できる。芯物質は顆粒状または細粒状に造粒したものを用いるのが好ましい。本発明において適用することができる薬物としては、特に限定はなく、マイクロカプセル化することによって徐放化などの価置を付与しうる。薬物の具体的な例を示すと、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウムなどの解熱鎮痛消炎剤、塩酸プロメタジン、サリチル酸ジフェニヒドラミン、フマル酸クレマスチン、マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン剤、トラニラスト、フマル酸ケトチフェンなどの抗アレルギー剤、リン酸ジヒドロコデイン、硫酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロメトルファンなどの鎮咳去痰剤、セトラキサート、ラニチジン、ファモチジンなどの抗潰瘍剤、塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニトレンジピン、ニモジピンなどの循環器管用剤、5-フルオロウラシル、テガフル、マイトマイシンC、シスプラチン、アドリアマイシンなどの抗腫瘍剤、ペニシリン、セファレキシン、セファクロル、テトラサイクリン、エリスロマイシンなどの抗生物質、インターフェロン、エリスロポエチンなどのポリペプチド、酵素などが挙げられるが、本発明においては加熱エージング工程を伴うことから、本質的に熱(例えば親水性低融点物質の融点またはマイクロカプセル膜の軟化温度付近)に安定な化合物であることが望ましい。

【0019】また、適当なキャリアー粒子上に結合剤を

用いて薬物を固定化したものであってもよい。かかる芯物質は平均粒子径が約300 μ m以下、とりわけ約200 μ m以下のものを用いるのが好ましい。芯物質の調製に際し用いる賦形剤、キャリアー粒子および結合剤としては、当該技術分野で通常使用されているものであればいずれも使用することができる。例えば、賦形剤およびキャリアー粒子としては、白糖、乳糖、マンニトール、ソルビトール、グルコースなどの糖類、デンプン、微晶質セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳酸カルシウムなどをいずれも好適に用いることができ、結合剤としては、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、白糖、乳糖、マンニトール、ソルビトール、グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール類、アラビアゴム、ゼラチン、寒天、デンプンなどを用いることができる。

【0020】次に本マイクロカプセルの製造方法および被覆層の形成、当該マイクロカプセルの打錠工程についてさらに詳細に説明する。本発明のマイクロカプセルは、前述した理由より、ワースター法により製するのが望ましい。本発明には通常のワースター法によるマイクロカプセルの製造に用いられる噴流層コーティング装置が使用できる。例えば、薬物自体または薬物に賦形剤などを配合したもの、あるいはキャリアー粒子上に薬物を結合させたものなどからなる芯物質を上記装置内に入れ、常法により所望の特性を有する膜を形成しうる物質を噴霧し、コーティングした後、被覆層を形成させるために、親水性低融点物質を添加した水溶性高分子液を噴霧コーティングしてマイクロカプセルを得る。このマイクロカプセルを膜が軟化し、かつ、親水性低融点物質が溶解しうる温度で親水性低融点物質がマイクロカプセル膜に十分移行するまで加熱エージングし成膜を完了させる。マイクロカプセルをワースター法とは異なるコアセルベーション法、液中乾燥法などを用いて製造した場合は、このマイクロカプセルに被覆層を形成させる工程に噴流層（ワースター法）を用い、加熱エージングして被覆層を成膜を完了させればよい。

【0021】所望ならば、さらに凝集防止効果を高めるための操作を加熱エージング工程の前に施してもよい。例えば、加熱エージング工程直前のマイクロカプセルに軽質無水ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどを付着させることができ

＊る。このような物質を付着させたマイクロカプセルは、加熱エージング時のマイクロカプセル同士の凝集をさらに抑制することができる。このような物質はマイクロカプセル重量に対して、0.05～2.0%重量部、好ましくは0.1～1.0%重量部になるように添加すればよい。

【0022】前記方法により得られたマイクロカプセルは賦形剤などを加えることなく、常法により圧縮成形して錠剤とすることができる。成形には通常の油圧プレス機またはロータリー打錠機が使用可能である。打錠圧は150～600kg/cm²、好ましくは300～450kg/cm²である。本発明による錠剤は、賦形剤などがまったく添加されていないため、マイクロカプセル含有率が100%の錠剤を得ることができ、さらに薬物含有率としては、従来は30%以下に制限されていたのに対し、約60%の高含有率を達成できる。得られた錠剤は、所望により、例えば白糖、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ワックス類、タルクあるいはこれらの混合物で常法によりさらに表面にコーティングを施してもよい。

20 【0023】

【実施例】本発明を以下の実施例および試験例によってさらに詳細に記載する。

実施例1（芯物質の調製）

噴流層コーティング装置（不二パウダル製、NQ-GM型）にあらかじめ粒径125～180 μ mに整粒した乳糖270gを入れる。次にカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム15gを含有する3W/V%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液500mlを吸気温度70℃、排気温度42℃、流入空気量0.46m³/分、スプレー液流量4.6ml/分、スプレー圧2.7atmの条件で噴霧し、乳糖表面にカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムが固定された芯物質を93.5%の収率で得た。

【0024】実施例2（マイクロカプセルの形成）
得られた芯物質をふるいにかけて、粒径125～180 μ mのものを分取する（収率80.5%）。分取した芯物質100gをとり、前述の装置に入れる。次にオイドラギットRS30DおよびオイドラギットNE30D（いずれも登録商標、ローム・ファルマ社製、以下RS30D、NE30Dと略記）を所定の割合で混合した分散液（15W/V%）400mlを60%レベル（芯物質に対する重量比）まで噴霧コーティングし、マイクロカプセルを得た。製膜物質の配合割合および噴霧コーティング条件を表1に示す。

表1：製膜物質の成分比および噴霧コーティング条件

製膜物質（重量比）

| | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|---|
| オイドラギットRS30D | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| オイドラギットNE30D | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

噴霧コーティング条件

| | | | | | | |
|---------|----|----|----|----|----|----|
| 吸気温度（℃） | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 30 |
|---------|----|----|----|----|----|----|

| 9 | 29 | 28 | 29 | 29 | 29 | 10 25 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|----------|
| 排気温度 (°C) | 29 | 28 | 29 | 29 | 29 | 25 |
| 流入空気量 (m ³ /分) | 0.47 | 0.46 | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.48 |
| スプレー液流量 (ml/分) | 3.0 | 3.2 | 2.9 | 2.9 | 2.8 | 2.1 |
| スプレー圧 (気圧) | 2.6 | 2.7 | 2.6 | 2.6 | 2.6 | 2.7 |
| コーティング量 (%) | | | | | | 60 |

【0025】実施例3 (被覆層の形成)

実施例2で得られたマイクロカプセルに、3W/V%ヒドロキシプロピルセルロースSSL (日本曹達製) および0.3W/V%ポリエチレングリコール6000

(ナカライテスク製) からなる水溶液を表2に示す条件で2.5、5.0、7.5および10.0%レベル (マイクロカプセルに対する重量比) までそれぞれ噴霧コーティングし、水溶性高分子膜を形成させた。得られたマイクロカプセルの10.0%コーティング時の平均粒子径は *

* 177~181μmであった。このマイクロカプセルにアエロジル#200 (登録商標、日本アエロジル製) をマイクロカプセル重量に対し、0.5%重量部となるように添加して軽質無水ケイ酸からなる被覆層を形成させた後、RS30Dの軟化温度である83℃で12時間加熱し、エージング処理して成膜を完了させた。調製中にマイクロカプセルの凝集などはほとんどみられなかった。

表2: 被覆層の噴霧コーティング条件
製膜物質成分 (重量比)

| | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|---|
| オイドラギットRS30D | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 |
| オイドラギットNE30D | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

噴霧コーティング条件

| | | | | | | |
|---------------------------|--------------------|------|------|------|------|-------|
| 吸気温度 (°C) | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 35~50 |
| 排気温度 (°C) | 36 | 36 | 35 | 35 | 36 | 27~35 |
| 流入空気量 (m ³ /分) | 0.45 | 0.46 | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.46 |
| スプレー液流量 (ml/分) | 2.7 | 2.6 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| スプレー圧 (気圧) | 2.7 | 2.7 | 2.6 | 2.7 | 2.6 | 2.6 |
| コーティング量 (%) | 2.5、5.0、7.5および10.0 | | | | | |
| 平均粒子径 (μm) | 178 | 177 | 177 | 181 | 179 | 180 |
| 収率 (%) | 94.7 | 95.8 | 94.4 | 95.1 | 95.1 | 95.2 |

【0026】実施例4 (打錠)

実施例3で得られたマイクロカプセルを油圧プレス機 (理研精機製) を用いて所定の打錠圧で圧縮した後、その状態を1分間保持して錠剤を成形した。1錠あたりのマイクロカプセル含量は320~340mg、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム含有量は10mgであった。錠剤直径は11mm、打錠圧は150、300、450および600kg/cm²とした。

【0027】

【試験例】

試験例1 (マイクロカプセルからの薬物溶出挙動)

(1): 水溶性高分子膜量の影響 実施例3で得られたマイクロカプセルのうち、マイクロカプセル膜の組成比 (RS30D:NE30D、以下同じ) が5:5のものについて、第12改正日本薬局方一般試験法に規定する溶出試験法第2法 (パドル法) に準じて試験を行い、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの溶出挙動を調べた。試験液には第12改正日本薬局方一般試験法に規定する崩壊試験法の第2液 (pH約6.8) を用い、回転数100rpm、37℃、試験液量500mlの条件で実施した。試験液中のカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの溶出量は、紫外・可視吸光度計 (島津製作所

※製、UV-150-02型) を用い、第12改正日本薬

30 局方一般試験法に規定する吸光度測定法に準じて試験を行い、波長363nmにおける吸光度から求めた。試験結果を図1に示す。ヒドロキシプロピルセルロースのコーティング量による薬物の溶出挙動に変化はみられなかったことにより、水溶性高分子膜は試験液投入後、速やかに溶解し、またマイクロカプセル膜にも影響を及ぼさないことが明らかになった。

【0028】試験例2 (マイクロカプセルからの薬物溶出挙動 (2): マイクロカプセル膜の組成比による影響)

40 実施例3で得られたマイクロカプセルのうち、ヒドロキシプロピルセルロース膜のコーティング量が10.0%のものについて、試験例1と同様に操作し、マイクロカプセルからの薬物溶出挙動および溶出速度定数を求めた。結果を図2および図3に示す。溶出速度定数はRS30Dの組成比が増加するにつれて増大し、その変化は組成比4:6付近を境に急激に大きくなった。以上のことからNE30Dの配合率が増加するに伴いカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの溶出が強く抑制されることがわかった。

※50 【0029】試験例3 (打錠化マイクロカプセルの錠剤

強度(1): 打錠圧と水溶性高分子膜量の影響)

錠剤強度に対する打錠圧と水溶性高分子膜量の影響を検討するために、実施例4で得られた打錠化マイクロカプセルのうち、マイクロカプセル膜の組成比が5:5のものについて、引張り強度を測定した。引張り強度は木屋式硬度計(木屋製作所)により錠剤硬度を測定し、錠剤の直径、厚みおよび硬度から次式により求めた。

【数1】

$$\sigma = \frac{2H}{\pi DT} \quad (\text{kg/cm}^2)$$

σ : 引張り強度、H: 硬度、D: 直径、T: 厚み

本試験で得られる錠剤の形状の場合、最低10kg/cm²の引張り強度が必要とされるが、図4および図5に示すように、本発明のマイクロカプセルでは水溶性高分子間の結合力により、ヒドロキシプロピルセルロース膜量が2.5%、打錠圧が300kg/cm²という非常に低い打錠圧およびコーティング量で引張り強度11.1kg/cm²という十分な強度を有する錠剤が得られた。

【0030】試験例4(打錠化マイクロカプセルの錠剤強度(2): マイクロカプセル膜の組成比の影響) 実施例4で得られた打錠化マイクロカプセルのうち、ヒドロキシプロピルセルロース膜のコーティング量が10.0%のものについて試験例3と同様に操作し、引張り強度を測定した結果を図6に示す。マイクロカプセル膜の組成比が8:2の錠剤以外は、300kg/cm²の打錠圧で実用可能な強度を有していた。

【0031】試験例5(打錠化マイクロカプセルの崩壊性(1): 打錠圧と水溶性高分子膜量の影響)

実施例4で得られた打錠化マイクロカプセルのうち、マイクロカプセル膜の組成比が5:5のものについて、錠剤の崩壊時間に対する打錠圧と水溶性高分子膜量の効果を検討した。試験は、試験例1の溶出試験に準じて操作し、目視により錠剤投入から塊がなくなるまでに要する時間を崩壊時間とした。図7に示すように、崩壊時間は水溶性高分子膜量の増加および打錠圧の上昇に伴って延長したことから、水溶性高分子膜量が崩壊時間の調節に有用であることが明らかとなった。

【0032】試験例6(打錠化マイクロカプセルの崩壊性(2): マイクロカプセル膜の組成比の影響)

実施例4で得られた打錠化マイクロカプセルのうち、ヒドロキシプロピルセルロース膜のコーティング量が10.0%のものについて、試験例5と同様に操作して崩壊時間を求めた。図8に示す結果よりRS30Dの組成比が6以下になると崩壊時間が短くなった。また、打錠圧が上昇するにつれて崩壊時間は延長した。

【0033】試験例7(打錠化マイクロカプセルからの薬物溶出挙動(1): 水溶性高分子膜の影響)

実施例4で得られた打錠化マイクロカプセルのうち、マ

イクロカプセル膜の組成比が5:5、打錠圧が300kg/cm²のものについて、試験例1と同様に操作し、水溶性高分子膜が薬物の溶出挙動に及ぼす影響について検討した。得られた結果を図9に示した。また、各溶出時間における、打錠前のマイクロカプセルとの薬物溶出量の差を図10に示した。ヒドロキシプロピルセルロース膜の増加に伴い、薬物の過剰放出量、すなわち膜破壊により放出した薬物量が減少していることから、水溶性高分子膜はマイクロカプセル膜の破壊を抑制する効果を持つことがわかった。

【0034】試験例8(打錠化マイクロカプセルからの薬物溶出挙動(2): 打錠圧と放出制御膜の組成比の影響)

実施例4で得られた打錠化マイクロカプセルのうち、ヒドロキシプロピルセルロース膜のコーティング量が10.0%のものについて、試験例7と同様に操作して薬物溶出挙動に対する打錠圧とマイクロカプセル膜の影響を調べた。図11に示すように、膜破壊による薬物の過剰放出は打錠圧が増加するにつれて増大したが、いずれの打錠圧においてもマイクロカプセル膜の組成比が7:3~6:4のときに最小値となった。

【0035】

【発明の効果】以上述べたように、本発明のマイクロカプセルは、(1)被覆層が高融点の水溶性高分子である場合、加熱エージング時にマイクロカプセルが相互に凝集することがないので、均一な製品を得ることができる。(2)被覆層が水溶性高分子である場合、その高い結合力を利用して、賦形剤や結合剤などを添加することなく、低い打錠圧で十分な強度を有する錠剤が得られる。(3)1錠あたりのマイクロカプセル含量を多くできるので、高い薬物含有率が得られ、高投与量薬物にも適用できる。さらに、賦形剤などが不要であるから、錠剤を小型化できる。(4)マイクロカプセルが二重膜を形成しているため芯物質の保護にすぐれ、膜破壊や薬物の変質などの打錠に由来する障害が改善される。(5)水溶性高分子に親水性低融点物質を配合した場合、水溶性高分子間の結合力を一時的に低下させるため、コーティングの際のマイクロカプセル同士の凝集を防ぐことができる。(6)一般に放出制御膜のみからなるマイクロカプセルは、放出制御膜を形成する物質が通常水に難溶性または不溶性であるため、錠剤化しても速やかな分散は期待できないが、本発明のマイクロカプセルを打錠して得られた錠剤は、表面が水溶性高分子膜で被覆されたマイクロカプセルを圧縮成形した場合、経口投与された後、速やかに崩壊して分散する。(7)マイクロカプセル膜の特性および量、被覆層の成分および量、ならびに打錠圧を選択することにより、きめ細かい薬物溶出特性を得ることができるなどの優れた効果を有する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 試験例1にける実施例3のマイクロカプセル

の薬物の溶出挙動を示すグラフである。

【図2】 試験例2における実施例3のマイクロカプセルの薬物の溶出挙動を示すグラフである。

【図3】 試験例2における実施例3のマイクロカプセルの薬物の見掛けの溶解速度定数を示すグラフである。

【図4】 試験例3における実施例4のマイクロカプセルの錠剤の打錠圧/MCのHPC-SSLコーティング量に対する引張り強度の変化を示すグラフである。

【図5】 試験例3における実施例4のマイクロカプセルの錠剤のMC (マイクロカプセル) のHPC-SSLコーティング量/打錠圧に対する引張り強度の変化を示すグラフである。

【図6】 試験例4における実施例4のマイクロカプセルの錠剤のMCの膜組成比/打錠圧に対する引張り強度の変化を示すグラフである。

* 【図7】 試験例5における実施例4のマイクロカプセルの錠剤のMCのHPC-SSLのコーティング量/打錠圧に対する崩壊時間の変化を示すグラフである。

【図8】 試験例6における実施例4のマイクロカプセルの錠剤のMC膜の組成比/打錠圧に対する崩壊時間の変化を示すグラフである。

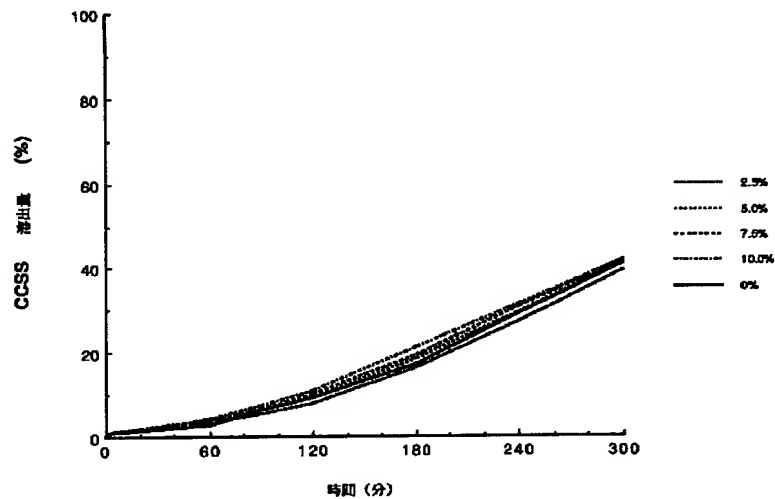
【図9】 試験例7における実施例4のマイクロカプセルの錠剤のHPC-SSLコーティング量に対する薬物およびMCの溶出挙動を示すグラフである。

10 【図10】 試験例7における実施例4のマイクロカプセルの錠剤の薬物の各溶出時間における溶出量の差を示すグラフである。

* 【図11】 試験例8における実施例4のマイクロカプセルの錠剤のMC膜の組成比/打錠圧に対する見掛けの膜破壊率の変化を示すグラフである。

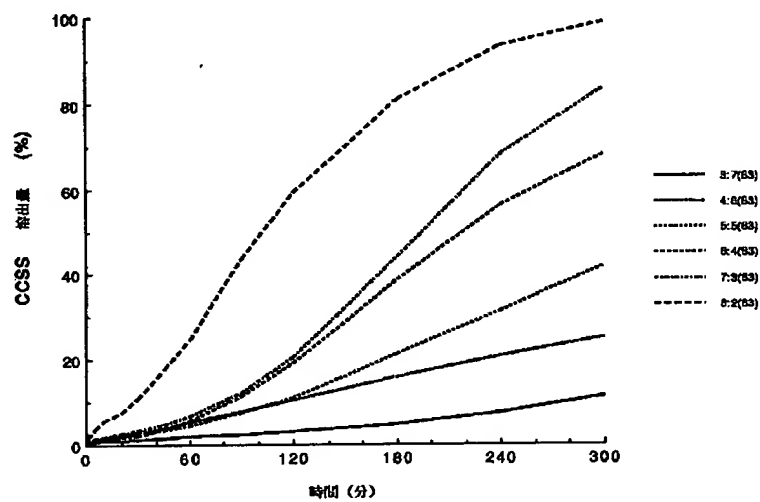
【図1】

MC, RS:NE=5:5 60%, エージング83, pH6.8



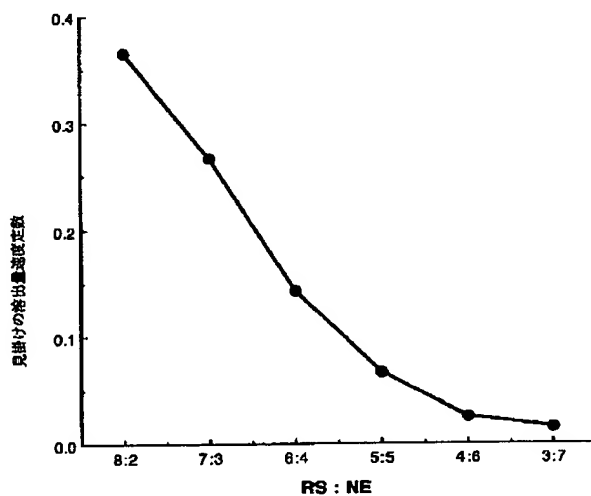
【図2】

MC, RS-NE 60%, HPC-SSL 10%, pH 6.8, エージング温度 83

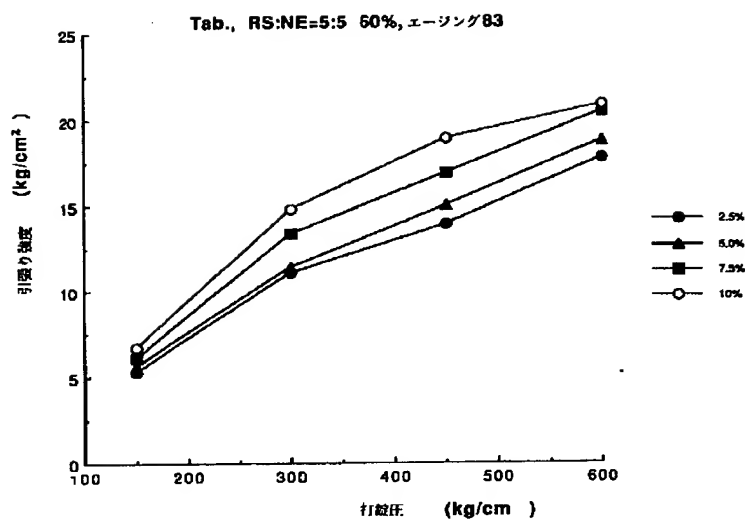


【図3】

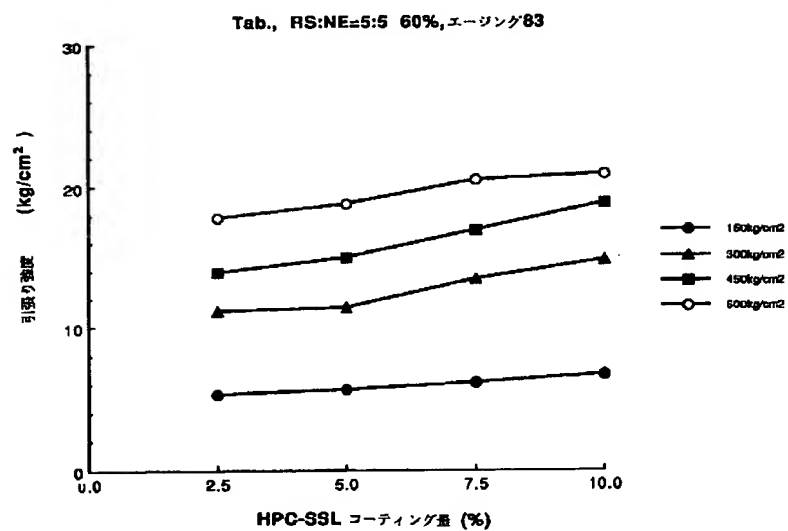
MC, RS-NE 60%, HPC-SL 10%, エージング83, pH6.8



【図4】

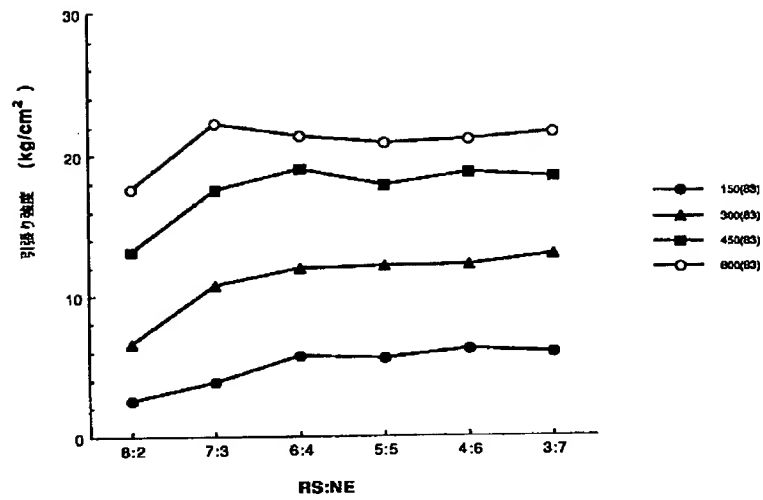


【図5】



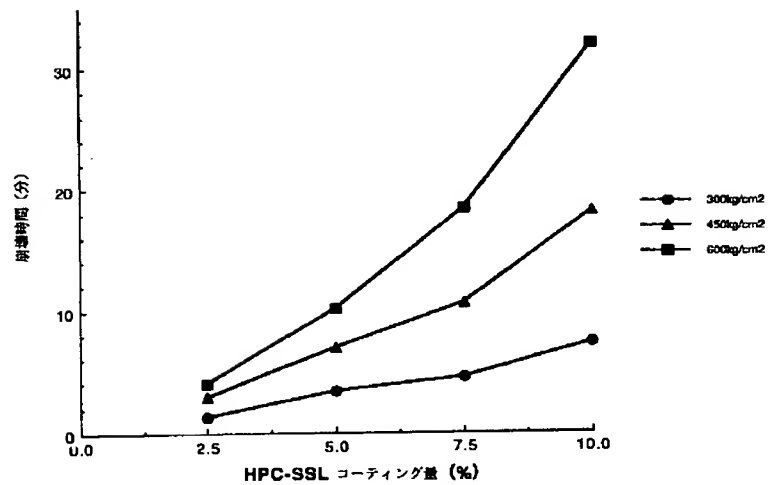
【図6】

Tab., RS-NE 60%, HPC-SSL 10%, エージング83



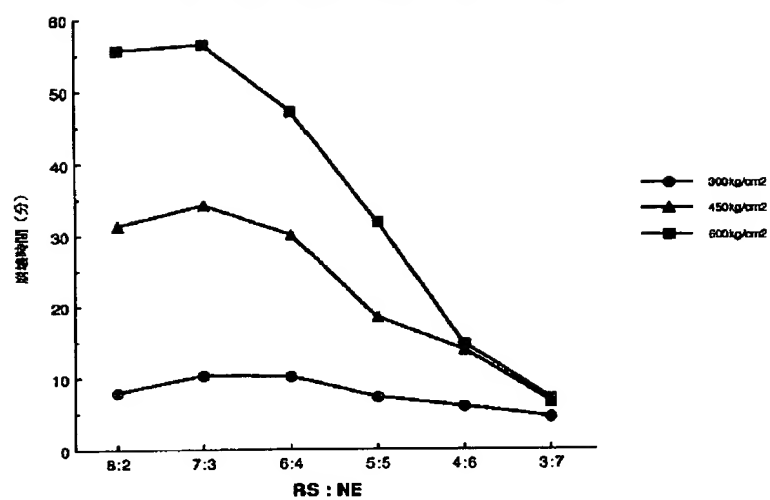
【図7】

Tab., RS:NE=5:5 60%, エージング83

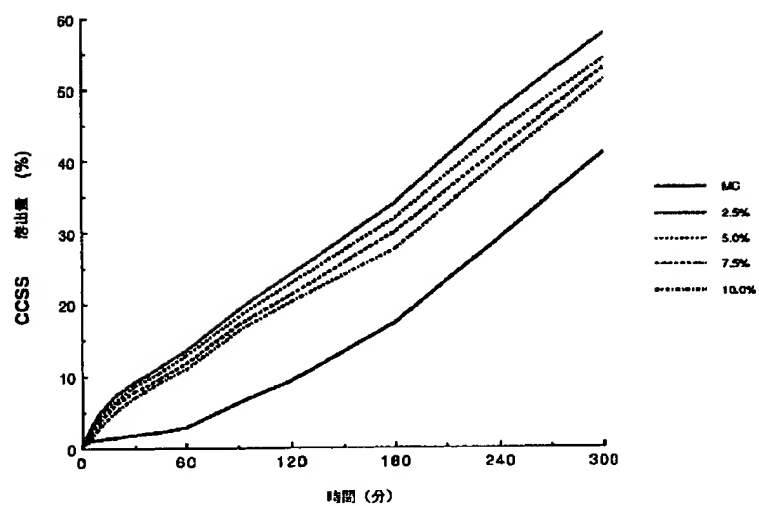


【図8】

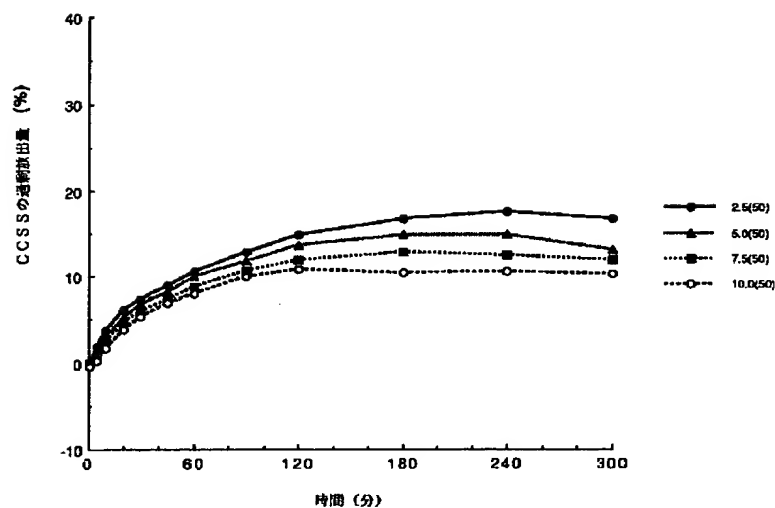
Tab., RS-NE 60%, HPC-SSL 10%, エーゼンゲ83



【図9】



【図10】

Tab. (300kg/cm²), RS:NE=5:5 60%, エージング83, pH 6.8

【図11】

TAB., RS-NE 60%, HPC-SSL 10%, エージング83, pH6.8

